

Pušenje, komponente metaboličkog sindroma i težina kliničke slike shizofrenije

Smoking, components of metabolic syndrome and clinical severity of schizophrenia

Sergej Nadalin^{1*}, Jelena Rebić², Klementina Ružić², Lidija Strčić³, Vesna Šendula Jengiđ⁴, Alena Buretić-Tomljanović¹

Sažetak. Cilj: Ispitali smo utječu li, i u kojoj mjeri, koncentracije lipida i glukoze u plazmi te vrijednosti indeksa tjelesne mase (engl. *body mass index*; BMI) na težinu kliničke slike shizofrenije u hrvatskih pacijenata, ovisno o njihovom pušačkom statusu. **Ispitanici i metode:** U istraživanju su sudjelovala 263 kronična pacijenta (muškarci/žene: 139/124). Težina kliničke slike procijenjena je korištenjem ocjenske ljestvice PANSS-a (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*) u akutnoj fazi bolesti tijekom posljednje hospitalizacije. U pušače su klasificirani ispitanici koji puše najmanje jednu cigaretu dnevno u periodu duljem od godine dana, a u nepušače oni koji su popušili manje od 100 cigareta tijekom života. **Rezultati:** Koncentracije triglicerida, glukoze i vrijednosti BMI-ja nisu pokazale povezanost s PANSS psihopatologijom, niti u pacijenata, niti u pacijentica, ovisno o pušačkom statusu (svi $P > 0,05$), a na težinu kliničke slike u pacijentica utjecale su isključivo koncentracije kolesterola. Pacijentice pušači s višim koncentracijama LDL kolesterola (engl. *low density lipoprotein cholesterol*) imale su značajno niže vrijednosti općih i ukupnih simptoma ($P = 0,023$ i $P = 0,015$), dok su u pacijentica nepušača s višim koncentracijama HDL kolesterola (engl. *high density lipoprotein cholesterol*) uočene značajno niže vrijednosti pozitivnih i ukupnih PANSS simptoma ($P = 0,041$ i $P = 0,002$). Koncentracija LDL kolesterola opisuje približno 20 % varijabilnosti općih simptoma i 23 % varijabilnosti ukupnih simptoma u pacijentica pušača, a vrijednosti HDL kolesterola pridonose s otprilike 39 % težini pozitivnih simptoma te s 69 % težini ukupnih simptoma u pacijentica nepušača. **Zaključak:** Na temelju naših rezultata možemo zaključiti da na težinu kliničke slike shizofrenije utječu isključivo koncentracije kolesterola u pacijentica. Nadalje, koncentracije kolesterola opisuju mali do umjereno velik udio varijabilnosti PANSS psihopatologije.

Gljučne riječi: glukoza u plazmi; indeks tjelesne mase; lipidi u plazmi; pušenje; shizofrenija

Abstract. Aim: We aimed to investigate whether, and to what extent, plasma glucose and lipid concentrations and body mass index (BMI) values influence the severity of schizophrenia in Croatian patients, according to their smoking status. **Patients and methods:** Our study comprised 263 chronically ill patients (males/females: 139/124). The severity of schizophrenia was assessed via Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) psychopathology data during an acute illness state at the time of last hospital admission. Smokers were defined as individuals who smoked more than one cigarette each day for more than one year, and nonsmokers were defined as those who had smoked fewer than 100 cigarettes during their lifetime. **Results:** Plasma triglyceride and glucose levels and BMI values were not associated with PANSS psychopathology, neither among males, nor among females, according to their smoking status (all $P > 0.05$), whereas PANSS psychopathology data among females were associated only with plasma cholesterol concentrations. Female smokers with higher LDL cholesterol (*low density lipoprotein cholesterol*) concentrations had significantly lower general and total PANSS symptom values ($P = 0.023$ and $P = 0.015$), whereas among female nonsmokers with greater HDL cholesterol (*high density lipoprotein cholesterol*) concentrations, significantly lower positive and total PANSS symptom values were observed ($P = 0.041$ and $P = 0.002$). The LDL cholesterol concentrations account for approximately 20 % of the general symptom variability

¹Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

²Klinika za psihijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

³Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

⁴Psihijatrijska bolnica Rab, Rab

*Dopisni autor:

Doc. dr. sc. Sergej Nadalin, dr. med.
Zavod za biologiju i medicinsku genetiku
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka
e-mail: sergej.nadalin@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

and 23 % of the total symptom variability among female smokers; among nonsmoking females, HDL cholesterol concentrations contribute by approximately 39 % to positive symptom severity and by approximately 69 % to total symptom severity. **Conclusion:** According to our results, we can conclude that plasma cholesterol concentrations influence the severity of schizophrenia in female patients only. Furthermore, the contribution of cholesterol concentrations to PANSS psychopathology varies from small to moderate.

Key words: body mass index; glucose; lipids; schizophrenia; smoking

Ispitali smo utječu li i u kojoj mjeri koncentracije lipida i glukoze u plazmi te vrijednosti indeksa tjelesne mase na težinu kliničke slike shizofrenije u hrvatskih pacijenata, ovisno o njihovu pušačkom statusu.

UVOD

Prema konsenzusu Međunarodne federacije za dijabetes kriteriji za metabolički sindrom u odraslih osoba uključuju bilo koja tri od pet sljedećih parametara: povećan opseg struka (muškarci > 94 cm, žene > 80 cm), povišenu koncentraciju triglicerida u plazmi ($\geq 1,7$ mmol/L), sniženu koncentraciju HDL kolesterola (engl. *high density lipoprotein cholesterol*) u plazmi (muškarci < 1,0 mmol/L, žene < 1,3 mmol/L), povišene vrijednosti krvnog tlaka (sistolički tlak ≥ 130 mmHg, i/ili dijastolički tlak ≥ 85 mmHg) te povišenu koncentraciju glukoze natašte ($\geq 5,6$ mmol/L)^{1,2}. Smatra se da visoka stopa prekomjerne tjelesne mase i/ili pretilosti, dislipidemije i dijabetesa najviše pridonose pojačanom riziku za pojavu metaboličkog sindroma u shizofreniji³, čija učestalost prema literaturnim podacima za različite populacije u kroničnih pacijenata varira od 11 pa čak do 69 %, a što je barem dvostruko više u odnosu na opću populaciju^{4,5}. Glavnim čimbenicima koji pridonose podložnosti za metabolički sindrom u shizofreniji smatraju se antipsihotični lijekovi, posebice tzv. atipični antipsihotici, nezdrava prehrana i ovisnost o pušenju⁵. Niz spoznaja ukazuje na mogućnost da povišene vrijednosti kolesterola i triglicerida u serumu, kao i porast tjelesne mase (koji se javljaju prilikom terapije antipsihoticima), pridonose terapijskom učinku antipsihotičnih lije-

kova⁶⁻¹⁰. Primjerice, opaženo je da premještanje antipsihotika vezanih za serumske albumine u lipidne frakcije LDL kolesterola (engl. *low density lipoprotein cholesterol*) i VLDL kolesterola (engl. *very low density lipoprotein cholesterol*) koje ujedno predstavljaju i važno fiziološko skladište antipsihotičnih lijekova modulira njihovu farmakokinetiku; dovodi do povećanja njihove aktivne koncentracije te olakšava transport antipsihotika kroz krvno-moždanu barijeru^{6,8}. Nadalje, uočeno je da povećanje tjelesne mase prati porast koncentracije leptina u mozgu; leptin se smatra važnim modulatorom dopaminergičke neurotransmisije¹⁰, pri čemu se poseban značaj pripisuje inhibitornom učinku leptina na pojačanu dopaminergičku aktivnost u prefrontalnom korteksu, budući da se ona povezuje s pozitivnim simptomima shizofrenije^{6,9,10}. Konačno, zanimljiva je i korelacija metabolizma glukoze i dopaminergičke neurotransmisije; opaženo je da upotreba antagonist dopamina pridonosi većoj koncentraciji glukoze i inzulina u plazmi štakora¹¹, a u humanoju je populaciji uočena povezanost između parametara promijenjenog metabolizma glukoze s težinom kliničke slike shizofrenije, iako rezultati studija nisu ujednaženi¹²⁻¹⁵. Važan modulator kliničke slike shizofrenije mogla bi biti i ovisnost o pušenju. Brojna istraživanja pokazuju da čak 60 – 90 % pacijenata sa shizofrenijom puši, što predstavlja trostruko veću učestalost u odnosu na opću populaciju, kao i dvostruko veću učestalost u odnosu na ostale psihijatrijske bolesti¹⁶⁻¹⁸. Značajno veća učestalost ovisnosti o pušenju u shizofreniji pripisuje se pozitivnom učinku nikotina na dopaminergičku neurotransmisiju, a koji, čini se, rezultira smanjenjem težine pozitivnih i negativnih simptoma te ekstrapiramidnih simptoma i kognitivnih deficita, koji se javljaju uslijed terapije antipsihoticima¹⁹⁻²¹. Istraživanja na animalnim modelima i u humanoju populaciji pokazala su da nikotin stimulira nikotinske acetilkolinске receptore, čime potiče pojačano otpuštanje dopamina, ali i koči aktivnost monoamino-oksidge, enzima koji sudjeluje u razgradnji dopamina²²⁻²⁴. Nadalje, pojedine studije upućuju da kronična konzumacija nikotina može reducirati subkortikalnu hiperaktivnost dopaminergičkih neurona te da nikotin, koji posjeduje i antioksidacijska svojstva, može smanjiti sposobnost slobodnih radikala da

proizvode toksični metabolit dopamina, 6-hidroksidopamin²⁵⁻²⁷.

Zanimljivo je da je do sada svega jedna studija istražila utječu li komponente metaboličkog sindroma u pacijenata sa shizofrenijom na težinu kliničke slike shizofrenije ovisno o tome je li ispitanik pušač ili nepušač²⁸. U studiji koju su proveli An i suradnici²⁸ u kineskoj populaciji testirana je povezanost težine kliničke slike evaluirane ocjenom ljestvicom PANSS-a (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*) isključivo s lipidnim statusom u kroničnih pacijenata; iako su testirali razne vrste lipida u u serumu (trigliceride, ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, apolipoprotein A1 i apolipoprotein B), zbog niske učestalosti ovisnosti u pušenju u žena, u istraživanje je uključena isključivo skupina muških pacijenata. Autori su opazili da su vrijednosti pozitivnih simptoma ocjenke ljestvice PANSS-a u pušača bile značajno niže negoli u nepušača, dok je težina pozitivnih simptoma u pušača, ali ne i u nepušača, inverzno korelirala s koncentracijom HDL kolesterola u plazmi (više koncentracije HDL-a implicirale su niže vrijednosti pozitivnih simptoma, odnosno, blažu kliničku sliku).

Povezanost pušenja s kliničkim značajkama shizofrenije nedavno je istražena na hrvatskom uzorku pacijenata; iako nismo pronašli utjecaj pušenja niti na jednu skupinu simptoma ocjenke ljestvice PANSS psihopatologije, opazili smo da muškarci koji puše obolijevaju približno 3,5 godina ranije u usporedbi s nepušačima²⁹. S druge strane, nismo pronašli niti jednu studiju koja je istražila moguću povezanost kliničke ekspresije shizofrenije sa značajkama metabolizma lipida, glukoze i vrijednostima tjelesne mase u hrvatskoj populaciji. Donekle blisko potonje spomenutom, bilo je istraživanje Marčinka i suradnika³⁰ koji su ispitali pridonose li varijacije vrijednosti serumskih lipida sklonosti prema samoubojstvu u pacijenata sa shizofrenijom i shizoafektivnim poremećajem. Autori su pritom uočili da su pacijenti koji su pokušali napraviti samoubojstvo imali značajno niže vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i HDL kolesterola u serumu, kao i značajno više vrijednosti ukupnih simptoma PANSS-a, u odnosu na skupinu oboljelih nesuicidalnih ispitanika. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati utječu li i u kojoj

mjeri koncentracije lipida i glukoze u plazmi te vrijednosti indeksa tjelesne mase (engl. *body mass index* – BMI) na težinu kliničke simptomatologije shizofrenije mjerene ocjenom ljestvicom PANSS-a, ovisno o postojanju ovisnosti o pušenju, u skupini hrvatskih pacijenata. S obzirom na to da literaturni podaci ukazuju na težu kliničku sliku shizofrenije u muškaraca, a razlike u metabolizmu lipida i glukoze između spolova također su dobro opisane u literaturi³¹⁻³³, sve smo analize napravili zasebno u muškaraca i žena.

ISPITANICI I METODE

U istraživanju su sudjelovala 263 kronična pacijenta s kliničkom dijagnozom shizofrenije utvrđenom prema DSM-IV klasifikaciji (engl. *Diagnostic and statistical manual for mental disorders* – DSM-IV) koji su hospitalizirani na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka (N = 179) ili u Psihijatrijskoj bolnici Rab (N = 84). Demografska i klinička obilježja ispitanika u odnosu na ovisnost o pušenju prikazana su u tablici 1. Svi su pacijenti kontinuirano uzimali antipsihotičnu farmakoterapiju; od antipsihotičnih lijekova bili su im propisani risperidon (N = 90), klopazapin (N = 83), olanzapin (N = 81), kvetiapin (N = 71), haloperidol (N = 42), flufenazin (N = 37), paliperidon (N = 34), aripiprazol (N = 27), levomepromazin (N = 25), ziprasidon (N = 23), sulpirid (N = 21) i amisulpirid (N = 9). Srednja doza antipsihotičnih lijekova, izražena kao ekvivalent doze klorpromazina, iznosila je približno 550 ± 250 mg dnevno³⁴.

Evaluaciju PANSS psihopatologije proveli su specijalisti psihijatri pomoću intervjua u akutnoj fazi bolesti tijekom posljednje hospitalizacije. Ocjenka ljestvice PANSS-a sastoji se od 30 čestica od kojih 7 mjeri pozitivne simptome, 7 negativne simptome te 16 opće simptome, koji obuhvaćaju kognitivne simptome (smetnje pozornosti, pamćenja i apstraktnog mišljenja) i afektivne simptome (simptome promijenjenog raspoloženja). Vrijednosti svih simptoma ocjenjuju se ocjenom od 1 (označava odsustvo simptoma) do 7 (označava najjaču manifestaciju određenog simptoma). Nadalje, ukupni simptomi ocjenke ljestvice PANSS psihopatologije predstavljaju zbroj vrijednosti svih pozitivnih, negativnih i općih simptoma³⁵.

Podatke vezane uz ovisnost o pušenju pribavili su specijalisti i specijalizanti psihijatrije prilikom uzimanja kliničke anamneze. U pušače su klasificirani ispitanici koji puše najmanje jednu cigaretu dnevno u periodu duljem od godine dana, a u nepušače ispitanici koji su popušili manje od 100 cigareta tijekom života^{16,36}. Budući da za veći broj pacijenata nisu postojali podaci o težini ovisnosti o pušenju (broj popušanih cigareta dnevno ili broj cigareta dnevno x godine pušenja), u obzir je uzeto isključivo je li pacijent pušač ili nepušač. Broj pacijenata koji je nedavno prestao pušiti, broj povremenih pušača, kao i onih koji puše manje od godinu dana bio je mali za statističke analize, stoga su takvi ispitanici također isključeni iz istraživanja.

Uzorci krvi izvađeni su svakom ispitaniku vena-punkcijom u ranim jutarnjim satima, pri čemu su pacijenti bili natašte najmanje 12 sati prije uzimanja krvi. U određivanju koncentracije različitih vrsta lipida (ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol i trigliceridi) te glukoze korišten je biokemijski analizator Olympus (AU 640, Tokio, Japan). Vrijednosti ukupnog kolesterola $> 5,0$ mmol/L, LDL kolesterola $> 3,0$ mmol/L, triglicerida $> 2,0$ mmol/L i glukoze $> 6,1$ mmol/L smatrane su povišenima, a vrijednosti HDL kolesterola $< 1,0$ mmol/L sniženima za hrvatsku populaciju^{37,38}. Određivanje BMI-ja, kao okvirnog pokazatelja prekomjerne tjelesne mase i pretilosti, napravljeno je prema formuli: $BMI = m/h^2$, pri čemu m označava tjelesnu masu osobe u kilogramima, a h kvadrat visine u metrima. Ispitanicima s prekomjernom tjelesnom masom smatrani su oni s vrijednostima BMI-ja od 25 do 30, dok su pacijenti s vrijednostima BMI-ja > 30 smatrani pretilima^{39,40}.

Statistička obrada podataka

Kao mjere središnjice i raspršenja korištene su aritmetička sredina i standardna devijacija. Povezanost težine pozitivnih, negativnih, općih i ukupnih simptoma ocjenske ljestvice PANSS-a s koncentracijama lipida i glukoze u plazmi te vrijednostima BMI-ja u pušača i nepušača testirali smo Spearmanovim testom korelacije rangova. Povezanost koncentracija kolesterola u plazmi, pušačkog statusa i težine kliničke slike shizofrenije dodatno smo ispitali pomoću dvije multiple re-

gresijske analize. S obzirom na to da literaturni podaci ukazuju na pojačavanje težine simptoma s trajanjem bolesti⁴¹, u obje regresijske analize smo, među nezavisne varijable (prediktore), uključili dob ispitanika. Nadalje, u prvu regresijsku analizu, koja je napravljena na ukupnom uzorku pacijenata, među prediktore smo uključili pušenje i spol, dok smo drugu analizu napravili zasebno u muškaraca i žena, uzevši pri tome u obzir njihov pušački status. U obradi podataka korišten je računalni program Statistica for Windows, inačica 12 (StratSoft, Inc. Tulsa, OK, USA), a P vrijednosti manje od 0,05 ($P < 0,05$) uzete su u obzir kao statistički značajne.

REZULTATI

Devedeset i osam od 139 muškaraca (70,5 %) i 75 od 124 žena (60,5 %) bili su pušači (tablica 1). Koncentracije ukupnog kolesterola i LDL kolesterola u žena te koncentracije triglicerida u muškaraca bile su nešto više u odnosu na referentne vrijednosti za populaciju Republike Hrvatske^{37,38}, a srednje vrijednosti BMI-ja ukazuju da ispitanici obaju spolova imaju prekomjernu tjelesnu masu (tablica 1)^{39,40}.

Simptomi ocjenske ljestvice PANSS psihopatologije značajno su korelirali samo s vrijednostima kolesterola, a korelacija je opažena isključivo u pacijentica (Spearmanov test korelacije rangova: $P < 0,05$). U pacijentica koje puše uočena je slaba negativna korelacija između težine općih i ukupnih simptoma s koncentracijama ukupnog i LDL kolesterola (Spearmanov $R_{\text{opći simptomi}} = -0,497$ i $-0,486$; $P = 0,011$ i $P = 0,013$; Spearmanov $R_{\text{ukupni simptomi}} = -0,472$ i $-0,456$; $P = 0,017$ i $P = 0,022$), a u pacijentica nepušača opažena je umjereno jaka korelacija između pozitivnih i ukupnih simptoma s koncentracijama HDL kolesterola (Spearmanov $R_{\text{pozitivni simptomi}} = -0,713$, $P = 0,013$; Spearmanov $R_{\text{ukupni simptomi}} = -0,650$, $P = 0,030$). Negativne korelacije odražavaju inverznu povezanost težine kliničke slike s koncentracijama ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i HDL kolesterola (više vrijednosti kolesterola impliciraju niže vrijednosti simptoma PANSS-a). Multipla regresijska analiza na ukupnom uzorku pacijenata pokazala je da je da je HDL kolesterol značajan prediktor težine pozitivnih simptoma PANSS-a ($P = 0,005$) te da LDL

Tablica 1. Demografske i kliničke značajke ispitanika u odnosu na ovisnost o pušenju i spolu

	Pušači			Nepušači		
	Muškarci (N = 98)	Žene (N = 75)	P1	Muškarci (N = 41)	Žene (N = 49)	P2
Dob (godine)	41,1 ± 11,8	43,8 ± 11,8	0,176	40,7 ± 13,2	41,9 ± 12,6	0,690
Dob prve hospitalizacije	25,3 ± 6,8	26,8 ± 7,5	0,204	28,8 ± 9,3	28,1 ± 9,3	0,764
Zbroj pozitivnih simptoma PANSS-a	26,3 ± 5,5	24,4 ± 5,3	0,086	26,3 ± 4,8	25,9 ± 6,2	0,805
Zbroj negativnih simptoma PANSS-a	29,6 ± 6,6	28,2 ± 6,8	0,286	29,1 ± 6,2	29,3 ± 7,1	0,891
Zbroj općih simptoma PANSS-a	52,1 ± 8,1	50,1 ± 8,1	0,229	54,3 ± 6,7	52,3 ± 7,8	0,332
Zbroj ukupnih simptoma PANSS-a	108,0 ± 16,2	102,7 ± 15,1	0,098	109,7 ± 12,3	107,5 ± 17,4	0,620
Ukupni kolesterol	4,7 ± 1,1	5,4 ± 1,3	0,022	5,0 ± 1,2	5,1 ± 1,2	0,793
LDL kolesterol	2,9 ± 0,9	3,4 ± 1,1	0,027	3,2 ± 1,3	3,2 ± 0,9	0,941
HDL kolesterol	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,4	0,004	1,1 ± 0,3	1,4 ± 0,4	0,020
Trigliceridi	2,2 ± 1,3	1,6 ± 0,7	0,007	2,1 ± 1,2	1,3 ± 0,5	0,002
Glukoza	5,7 ± 1,3	5,9 ± 1,2	0,377	5,4 ± 0,8	5,6 ± 1,1	0,458
Indeks tjelesne mase (BMI)	26,5 ± 3,7	25,8 ± 4,7	0,415	26,3 ± 4,4	26,2 ± 5,1	0,969

PANSS = engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*; P1 = muškarci pušači vs. žene pušači; P2 = muškarci nepušači vs. žene nepušači

Tablica 2. Težina kliničke simptomatologije PANSS-a na ukupnom uzorku ispitanika u odnosu na koncentracije kolesterola^{a,b}

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	<i>b</i>	Promjena R ²	F ^a	<i>P</i>
Zbroj pozitivnih simptoma PANSS-a	HDL kolesterol	-0,32	0,114	8,33	0,005
	LDL kolesterol	-0,26	0,069	5,38	0,023
Zbroj općih simptoma PANSS-a	spol	-0,35	0,143	10,85	0,002
	LDL kolesterol	-0,26	0,064	5,67	0,026
Zbroj ukupnih simptoma PANSS-a	spol	-0,32	0,122	9,04	0,004
	LDL kolesterol	-0,27	0,070	5,55	0,021

PANSS = engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*; ^a kriteriji za ulazak i izlazak nezavisne varijable iz regresijske jednadžbe: F za ulazak = 3,0, F za izlazak 1,0; ^b nezavisne varijable: dob, pušenje, spol, koncentracije ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i HDL kolesterola

Tablica 3. Težina kliničke simptomatologije PANSS-a u pacijentica u odnosu na koncentracije kolesterola^{a,b}

	Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	<i>b</i>	Promjena R ²	F ^a	<i>P</i>
pušači (N = 75)	Zbroj općih simptoma PANSS-a	LDL kolesterol	-0,45	0,204	5,88	0,023
	Zbroj ukupnih simptoma PANSS-a	LDL kolesterol	-0,48	0,233	6,96	0,015
nepušači (N = 49)	Zbroj pozitivnih simptoma PANSS-a	HDL kolesterol	-0,62	0,386	5,67	0,041
	Zbroj ukupnih simptoma PANSS-a	HDL kolesterol	-0,83	0,690	20,05	0,002

PANSS = engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*; ^a kriteriji za ulazak i izlazak nezavisne varijable iz regresijske jednadžbe: F za ulazak = 3,0, F za izlazak 1,0; ^b nezavisne varijable: dob pacijentica, koncentracije ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i HDL kolesterola

kolesterol značajno pridonosi vrijednostima pozitivnih, općih i ukupnih simptoma ($P = 0,023$, $P = 0,026$ i $P = 0,021$) (tablica 2). Uz LDL kolesterol, statistički značajnim prediktorom vrijednosti općih i ukupnih simptoma pokazao se i spol ($P = 0,002$ i $P = 0,004$), čiji je učinak približno dvostruko veći negoli LDL kolesterola (promjena $R^2 = 0,143$ i $0,122$

vs. $0,064$ i $0,070$). Konačno, analiza po spolu, a s obzirom na pušački status, pokazala je da je koncentracija LDL kolesterola značajan prediktor vrijednosti općih i ukupnih simptoma u pacijentica pušača ($P = 0,023$ i $P = 0,015$), kao i da koncentracija HDL kolesterola značajno pridonosi vrijednostima pozitivnih i ukupnih simptoma PANSS-a u

pacijentica nepušača ($P = 0,041$ i $P = 0,002$) (tablica 3). Koncentracija LDL kolesterola opisuje približno 20 % varijabilnosti općih simptoma i 23 % varijabilnosti ukupnih simptoma u pacijentica koje puše (promjena $R^2 = 0,204$ i $0,233$), a vrijednosti HDL kolesterola pridonose s otprilike 39 % težini pozitivnih simptoma te s 69 % težini ukupnih simptoma u pacijentica nepušača.

RASPRAVA

Lipidni status i vrijednosti indeksa tjelesne mase (posebice nakon terapije antipsihotičnim lijekovima), kao i promijenjen metabolizam glukoze, pokazali su se zanimljivim prediktorima kliničke slike shizofrenije^{6-10,12-15}. Istraživanja ukazuju da bi ovisnost o pušenju mogla također pridonijeti varijabilnosti kliničke ekspresije shizofrenije, budući da se nikotin, koji je ujedno i glavna sastavnica duhanskog dima koja dovodi do razvoja ovisnosti, smatra važnim modulatorom dopaminergičke neurotransmisije¹⁹⁻²¹. Ipak, vrlo se malo zna utječu li, i u kojoj mjeri, lipidni status, vrijednosti indeksa tjelesne mase i metabolizam glukoze na težinu kliničke slike shizofrenije, ovisno o tome jesu li pacijenti pušači ili nepušači²⁸. Stoga smo u ovom istraživanju, prvom takve vrste u hrvatskoj populaciji, ispitali povezanost koncentracija lipida i glukoze u plazmi te vrijednosti BMI-ja s težinom kliničke simptomatologije shizofrenije, mjerene ocjenskom ljestvicom PANSS-a, ovisno o postojanju ovisnosti o pušenju.

Iz istraživanja povezanosti koncentracija glukoze i lipida u plazmi te vrijednosti BMI-ja s elementima kliničke slike PANSS psihopatologije u muškaraca proizašli su negativni rezultati (podaci nisu prikazani), dok je u pacijentica uočena značajna povezanost težine kliničke slike isključivo s koncentracijama kolesterola; pri tome je povezanost opažena u pacijentica koje puše, ali i pacijentica nepušača (tablica 3). Budući da se pušenje, kao zaseban čimbenik, nije pokazalo značajnim prediktorom težine simptoma ocjenske ljestvice PANSS-a (tablica 2), naši rezultati ukazuju na zanimljivu mogućnost da bi pušački status mogao zapravo modulirati učinak kolesterola na težinu kliničke slike shizofrenije u skupini pacijentica. Ukratko, korištenjem Spearmanovog testa korelacije rangova pronašli smo negativnu povezanost

između težine općih i ukupnih simptoma s koncentracijama ukupnog i LDL kolesterola u pacijentica pušača, kao i negativnu povezanost između težine pozitivnih i ukupnih simptoma s koncentracijama HDL kolesterola u pacijentica nepušača. Rezultati multiple regresijske analize potvrdili su rezultate dobivene neparametrijskom statistikom (tablica 3); jedino, značajnim prediktorom kliničke psihopatologije u pacijentica pušača pokazao se isključivo LDL kolesterol, a ne i ukupni kolesterol, što može proizlaziti iz činjenice da na LDL kolesterol zapravo otpada glavina ukupnog kolesterola u plazmi (tablica 1). Inače, značajno veće vrijednosti LDL kolesterola u pacijentica pušača u odnosu na pacijente pušače te HDL kolesterola u pacijentica nepušača u odnosu na pacijente nepušače (tablica 1) mogle bi biti jedan od razloga zbog kojeg su se vrijednosti kolesterola u plazmi pokazale značajnim prediktorima kliničke PANSS psihopatologije isključivo u pacijentica. U svakom slučaju, doprinos koncentracija LDL kolesterola vrijednostima općih i ukupnih simptoma u pacijentica pušača (20 % i 23 %), te HDL kolesterola vrijednostima pozitivnih i ukupnih simptoma u pacijentica nepušača (39 % i 69 %) (tablica 3) smatramo zadovoljavajućim, a inverzna povezanost između koncentracije kolesterola s težinom kliničke slike dobro se uklapa u rezultate opisane u literaturi^{8,42-44}. Iznenađujuće, iako su brojna istraživanja pronašla protektivan učinak povišenih vrijednosti triglicerida i BMI-ja na težinu kliničke simptomatologije shizofrenije^{8,42-44}, naši rezultati upućuju na nepostojanje povezanosti koncentracija triglicerida, kao i BMI vrijednosti sa simptomima ocjenske ljestvice PANSS-a. Negativni rezultati mogli bi proizlaziti iz činjenice da je većina studija ispitala povezanost koncentracija triglicerida, kao i BMI vrijednosti, s težinom kliničke slike shizofrenije ovisno o odgovoru na terapiju antipsihotičnim lijekovima, dok je naše istraživanje uključilo pacijente koji su uzimali antipsihotičnu terapiju u kontinuiranom periodu. Ipak, potrebno je spomenuti da učinak lipida na težinu kliničke slike shizofrenije ne mora nužno proizlaziti iz interakcije molekula lipida s antipsihotičnim lijekovima, nego bi mogao predstavljati i posljedicu učinka lipida *per se*. Primjerice, poznato je da kolesterol modulacijom membranske

viskoznosti može modulirati funkciju receptora za neurotransmitere, kao i funkciju transportera za neurotransmitere, a što utječe na proces neurotransmisije u središnjem živčanom sustavu^{8,45}. Nadalje, kolesterol je neophodna strukturna komponenta lipidnih splavi, mikrodomena stanične membrane kojima se pripisuje važna uloga u procesu prijenosa signala u stanicama; lipidne splavi, između ostalog, koncentriraju glavninu membranskih receptora za razne neurotransmitterske sustave⁴⁶. Činjenica da u ovom istraživanju nije pronađena značajna povezanost između koncentracija glukoze u plazmi i PANSS psihopatologije, dodatno ukazuje na heterogenost odnosa metabolizma glukoze i težine kliničke slike shizofrenije i također se, kao takva, uklapa u neujednačene rezultate dosadašnjih istraživanja.

Primjerice, u američkih pacijenata s psihotičnom epizodom (koji nisu bolovali od dijabetesa) opažena je inverzna povezanost između vrijednosti inzulina u serumu natašte s pozitivnim, općim i negativnim simptomima PANSS-a (povezanost je testirana nakon višetjedne terapije antipsihotikima); više vrijednosti inzulina pri tome su pridonijele povoljnijoj kliničkoj slici¹². Nadalje, indijska studija pronašla je da niže vrijednosti IGF-1 (engl. *insulin-like growth factor-1*) negativno koreliraju s vrijednostima inzulina u plazmi i pridonose višim vrijednostima pozitivnih simptoma u neliječenih pacijenata sa shizofrenijom¹³, dok je u istraživanju provedenom u poljskoj populaciji opaženo da povišene vrijednosti glukoze u plazmi natašte pridonose većoj težini pozitivnih, općih i ukupnih simptoma PANSS-a psihopatologije u kroničnih pacijenata koji uzimaju antipsihotične lijekove¹⁴. S druge strane, nedavno je uočen protektivan učinak povišene koncentracije glukoze u plazmi na težinu pozitivnih simptoma PANSS-a u neliječenih kineskih pacijenata s prvom psihotičnom epizodom s kriterijima za shizofreniju¹⁵.

Povezanost koncentracije kolesterola s težinom kliničke slike shizofrenije ovisno o pušačkom statusu moguće je preciznije raspraviti jedino u kontekstu studije koje su proveli An i suradnici²⁸ u kineskoj populaciji, s obzirom na to da je samo spomenuta studija ispitala povezanost lipidnog statusa na težinu PANSS psihopatologije u pacijenata pušača i nepušača. Naši rezultati djelomično

se uklapaju u rezultate koji proizlaze iz istraživanja na kineskom uzorku pacijenata; u obje studije uočena je inverzna povezanost koncentracija HDL kolesterola s vrijednostima pozitivnih simptoma PANSS-a (više koncentracije HDL kolesterola implicirale su blažu kliničku sliku). Ipak, u našoj je studiji povezanost uočena za pacijentice nepušače, dok je u kineskoj populaciji povezanost postojala kod muškaraca pušača; budući da An i suradnici²⁸ u svoje istraživanje nisu uključili skupinu oboljelih žena, ograničeni smo u mogućnosti

Koncentracije triglicerida, glukoze i vrijednosti indeksa tjelesne mase nisu pokazale povezanost s kliničkom slikom niti u pacijenata, niti u pacijentica, ovisno o pušačkom statusu, a na težinu kliničke slike u pacijentica utjecale su isključivo koncentracije LDL i HDL kolesterola. Koncentracije kolesterola opisuju mali do umjereno velik udio varijabilnosti kliničke slike u pacijentica.

da preciznije usporedimo rezultate koji proizlaze iz naše studije s njihovim istraživanjem. Nadalje, razlog zbog kojeg su An i suradnici²⁸ pronašli povezanost kod muškaraca koji puše, mogao bi proizlaziti i iz činjenice da je u njihovom istraživanju uočen učinak pušenja na vrijednosti pozitivnih simptoma u muškaraca, neovisno o lipidnom statusu; pri tome je manja težina pozitivnih simptoma opažena u muškaraca pušača u odnosu na muškarce nepušače. S druge strane, nedavno istraživanje na hrvatskom uzorku pacijenata koji su ujedno sudjelovali i u ovom istraživanju nije pronašlo učinak pušenja na težinu simptoma PANSS-a, niti u pacijenata, niti u pacijentica²⁹.

Protektivan učinak HDL kolesterola na težinu kliničke slike shizofrenije, opažen u pacijentica nepušača, dodatno ukazuje na važnost provođenja zdravstvenih mjera koje povišuju vrijednosti HDL kolesterola, poput redovite tjelovježbe i zdrave prehrane, posebice u navedenoj skupini oboljelih, te upućuje da bi smanjenje rizika za pojavu metaboličkog sindroma, kao i posljedičnih kardiovaskularnih oboljenja, moglo biti povezano sa smanjenjem težine psihotičnih simptoma^{47,48}. Inače, kardioprotektivan učinak HDL kolesterola dobro je poznat u literaturi; pokazalo se da smanjuje proces oksidativne modifikacije LDL kolesterola, inhibira nast

nak upale i tromboze u stijenkama krvnih žila, potiče angiogenezu, pospješuje funkciju endotel-nih stanica i njihov oporavak, povišuje koncentraciju inzulina, a smanjuje koncentraciju glukoze u plazmi⁴⁹.

Zaključno, rezultati ovog istraživanja ukazuju da koncentracije glukoze i lipida u plazmi te vrijednosti BMI-ja ne utječu na težinu PANSS psihopatologije, niti u muškaraca pušača, niti u muškaraca koji ne puše. S druge strane, na težinu kliničke slike u žena utječu isključivo koncentracije kolesterola; pri tome pacijentice pušači s višim koncentracijama LDL kolesterola imaju značajno niže vrijednosti općih i ukupnih simptoma, dok pacijentice koje ne puše, s višim koncentracijama HDL kolesterola, imaju značajno niže vrijednosti pozitivnih i ukupnih PANSS simptoma. Koncentracije LDL i HDL kolesterola opisuju 20,4 – 69 % varijabilnosti njihove PANSS simptomatologije.

Relativno malen uzorak ispitanika, kao i činjenica da nismo evaluirali povezanost metaboličkih parametara s PANSS psihopatologijom prije i nakon terapije antipsihotičnim lijekovima^{8,42,43}, predstavljaju važne nedostatke ovog istraživanja. Konačno, u istraživanjima koja će uslijediti trebalo bi testirati ostale parametre metabolizma glukoze (poput, primjerice, osjetljivosti tkiva na inzulin i tolerancije glukoze), kao i preciznije evaluirati prekomjernu tjelesne masu i pretilost (npr. korisno bi bilo odrediti postotak masnog tkiva u organizmu oboljelih, izmjeriti opseg struka, odnosno, izračunati omjer opsega struka i bokova, primijediti bioelektričnu impedancijsku analizu i dr.)^{50,51}.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-5.
- Šarić M, Škunca M, Ortner Hadžabić M, Božikov V. Metabolički sindrom – novi pristup u definiranju i liječenju. *Farmaceutski glasnik* 2013;69:333-45.
- Holt RI, Peveler RC, Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabet Med* 2004;515-23.
- Riordan HJ, Antonini P, Murphy MF. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome in patients with schizophrenia: risk factors, monitoring and healthcare implications. *Am Health Drug Benefits* 2011;4:292-302.
- Malhotra N, Grover S, Chakrabarti S, Kulhara P. Metabolic syndrome in schizophrenia. *Indian J Psychol Med* 2013;35:227-40.
- Procyshyn RM, Kennedy NB, Marriage S, Wasan KM. Plasma protein and lipoprotein distribution of clozapine. *Am J Psychiatry* 2001;158:949-51.
- Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 2006;51: 801-10.
- Procyshyn RM, Wasan KM, Thornton AE, Barr AM, Chen EY, Pomarol-Clotet E et al. Changes in serum lipids, independent of weight, are associated with changes in symptoms during long-term clozapine treatment. *Psychiatry Neurosci* 2007;32:331-8.
- Leininger GM, Jo YH, Leshan RL, Louis GW, Yang H, Barrera JG et al. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab* 2009;10:89-98.
- Takayanagi Y, Cascella NG, Santora D, Gregory PE, Sawa A, Eaton WW. Relationships between serum leptin level and severity of positive symptoms in schizophrenia. *Neurosci Res* 2013;77:97-101.
- Baptista T, Araujo de Baptista E, Ying Kin NM, Beaulieu S, Walker D, Joobor R et al. Comparative effects of the antipsychotics sulpiride or risperidone in rats. I: bodyweight, food intake, body composition, hormones and glucose tolerance. *Brain Res* 2002;957:144-51.
- Fan X, Liu E, Pristach C, Goff DC, Henderson DC. Higher fasting serum insulin levels are associated with a better psychopathology profile in acutely ill non-diabetic inpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;86:30-5.
- Venkatasubramanian G, Chittiprol S, Neelakantachar N, Naveen MN, Thirthall J, Gangadhar BN et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:1557-60.
- Wysokiński A, Dzienniak M, Kloszewska I. Effect of metabolic abnormalities on cognitive performance and clinical symptoms in schizophrenia. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy* 2013;4:13-25.
- Zhang XY, Chen DC, Tan YL, An HM, Zunta-Soares GB, Huang XF et al. Glucose disturbances in first-episode drug-naïve schizophrenia: Relationship to psychopathology. *Psychoneuroendocrinology* 2015;62:376-80.
- de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005; 76:135-57.
- Levin ED, Rezvani AH. Nicotinic interactions with antipsychotic drugs, models of schizophrenia and impacts on cognitive function. *Biochem Pharmacol* 2007;74:1182-91.
- Zhang XY, Liang J, Chen da C, Xiu MH, He J, Cheng W et al. Cigarette smoking in male patients with chronic schizophrenia in a Chinese population: prevalence and relationship to clinical phenotypes. *PLoS One* 2012;7: e30937.
- Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1003:138-58.

20. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenović T et al. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2009;21:371-5.
21. Zhang XY, Chen DC, Tan YL, Luo X, Zuo L, Lv MH et al. Smoking and BDNF Val66Met polymorphism in male schizophrenia: a case-control study. *J Psychiatr Res* 2015; 60:49-55.
22. Drew AE, Derbez AE, Werling LL. Nicotinic receptor-mediated regulation of dopamine transporter activity in rat prefrontal cortex. *Synapse* 2000;38:10-6.
23. Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkow ND. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology* 2003; 24:75-82.
24. Sharma A, Brody AL. In vivo brain imaging of human exposure to nicotine and tobacco. *Handb Exp Pharmacol* 2009;192:145-71.
25. Rasmussen K, Czachura JF. Nicotine withdrawal leads to increased firing rates of midbrain dopamine neurons. *Neuroreport* 1995;7:329-32.
26. Linert W, Bridge M, Huber M, Bjugstad KB, Grossman S, Arendash GW. In vitro and in vivo studies investigating possible antioxidant actions of nicotine: relevance to Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Biochim Biophys Acta* 1999;1454:143-52.
27. Zhang XY, Tan YL, Zhou DF, Haile CN, Wu GY, Cao LY et al. Nicotine dependence, symptoms and oxidative stress in male patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2020-4.
28. An HM, Tan YL, Tan SP, Shi J, Wang ZR, Yang FD et al. Smoking and serum lipid profiles in schizophrenia. *Neurosci Bull* 2016;32:383-8.
29. Nadalin S, Buretić-Tomljanović A, Rebić J, Pleša I, Šendula Jengi V. An association between the PPAR α -L162V polymorphism and nicotine dependency among patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2016;70:118-24.
30. Marčinko D, Marčinko V, Karlović D, Marčinko A, Martinac M, Begić D et al. Serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients suffering from persistent delusional disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:193-6.
31. Beigh SH, Jain S. Prevalence of metabolic syndrome and gender differences. *Bioinformation*. 2012;8:613-6.
32. Pradhan AD. Sex differences in the metabolic syndrome: implications for cardiovascular health in women. *Clin Chem* 2014;60(1):44-52.
33. Varlamov O, Bethea CL, Roberts CT Jr. Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;5:241.
34. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64: 663-7.
35. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
36. Guo S, Chen DF, Zhou DF, Sun HQ, Wu GY, Haile CN et al. Association of functional catechol O-methyl transferase (COMT) Val108Met polymorphism with smoking severity and age of smoking initiation in Chinese male smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;190:449-56.
37. Bergman-Marković B, Maltar-Delija S. Metabolički sindrom u obiteljskoj medicini. *Medix – Specijalizirani medicinski dvomjesečnik* 2006;65:139-40.
38. Bergovec M, Reiner Z, Milčić D, Vrazić H. Differences in risk factors for coronary heart disease in patients from continental and Mediterranean regions of Croatia. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:684-92.
39. Fister K, Vuletić S, Kern J. Paving the way for personalised behaviourally based prevention of obesity: systematic search of the literature. *Coll Antropol* 2012;Suppl 1:201-10.
40. Milanović SM, Ivanković D, Uhernik AI, Fister K, Peternel R, Vuletić S. Obesity – new threat to Croatian longevity. *Coll Antropol* 2012;Suppl 1:113-6.
41. Karim S, Overshott R, Burns A. Older people with chronic schizophrenia. *Aging and Mental Health* 2005;9:315-324.
42. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64: 598-604.
43. Hermes E, Nasrallah H, Davis V, Meyer J, McEvoy J, Goff D et al. The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2011;128:166-70.
44. Chen SF, Hu TM, Lan TH, Chiu HJ, Sheen LY, Loh EW. Severity of psychosis syndrome and change of metabolic abnormality in chronic schizophrenia patients: severe negative syndrome may be related to a distinct lipid pathophysiology. *Eur Psychiatry* 2014;29:167-71.
45. Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992;339:727-9.
46. Allen JA, Halverson-Tamboli RA, Rasenick MM. Lipid raft microdomains and neurotransmitter signalling. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:128-40.
47. Pilch WB, Mucha DM, Pałka TA, Suder AE, Piotrowska AM, Tyka AK et al. The influence of a 12-week program of physical activity on changes in body composition and lipid and carbohydrate status in postmenopausal women. *Prz Menopauzalny* 2015;14:231-7.
48. Siri-Tarino PW. Effects of diet on high-density lipoprotein cholesterol. *Curr Atheroscler Rep* 2011;453-60.
49. Rye KA, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res* 2014;55:168-79.
50. Yan J, Hu C, Jiang F, Zhang R, Wang J, Tang S et al. Genetic variants of PLA2G6 are associated with Type 2 diabetes mellitus and triglyceride levels in a Chinese population. *Diabet Med* 2015;32:280-6.
51. Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child* 2006;91:612-7.